

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-037793

(43)Date of publication of application : 22.02.1986

(51)Int.Cl.

C07F 9/58

A61K 31/66

A61K 31/66

(21)Application number : 59-159178

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 31.07.1984

(72)Inventor : SETO KIYOTOMO  
TANAKA SAKUYA  
SAKOTA RYOZO

## (54) DIHYDROPYRIDINE-2-AMINO-5-PHOSPHONATE DERIVATIVE

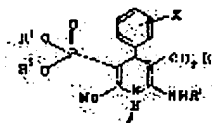
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I [X is H, nitro, trifluoromethyl, F, Cl, Br, or I; R1 and R2 are 1W6C alkyl, or cyanoethyl; R is H, or CO2R5 (R5 is 1W6C alkyl); R4 is lower alkyl; Me is methyl].

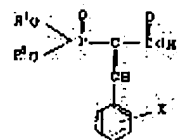
EXAMPLE: O,O'-Diethyl-2-ethoxycarbonylamino-6-methyl-4-( m-nitrophenyl )-1,4-dihydropyridine-3-ethoxycarbonyl-5-phosphonate.

USE: A hypotensor having Ca antagonism. Having high water solubility.

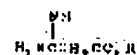
PREPARATION: A novel compound shown by the formula II is reacted with a compound shown by the formula III preferably in an inert solvent (e.g., ethanol, etc.) at 50W120°C for 5W20hr, to produce a compound shown by the formula IV. this compound is then reacted with a compound shown by the formula YCO2R3 (Y is Cl, or Br) in the presence of a deoxidizer (e.g., triethylamine, etc.) preferably in an inert solvent (e.g., benzene, etc.) at 50W120°C.



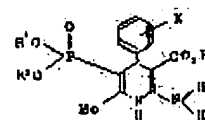
I



II



III



IV

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-37793

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 F 9/58  
A 61 K 31/66

識別記号

ABU  
ADD

庁内整理番号

7327-4H  
7252-4C  
7252-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)2月22日

審査請求 未請求 発明の数 4 (全8頁)

⑮ 発明の名称 ジヒドロピリジン-2-アミノ-5-ホスホネート誘導体

⑯ 特 願 昭59-159178

⑰ 出 願 昭59(1984)7月31日

⑱ 発 明 者 瀬 戸 浄 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生産物化学研究所内

⑳ 発 明 者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉑ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

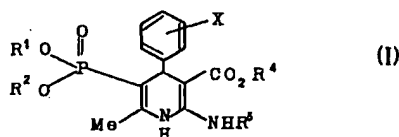
# 明 細 書

## 1. 発明の名称

ジヒドロピリジン-2-アミノ-5-ホスホネート誘導体

## 2. 特許請求の範囲

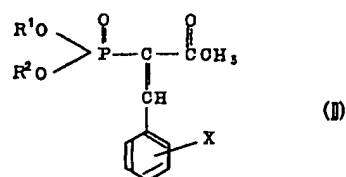
### (1) 一般式(I)



「式中、Xは、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子を意味し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、お互いに同一または相異なり、それぞれ、炭素数1ないし6のアルキル基またはシアノエチル基を意味し；R<sup>3</sup>は水素原子またはCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は炭素数1ないし6の直鎖のまたは分枝した低級アルキル基を意味し；R<sup>4</sup>は低級アルキル基を意味する。」で表される化合物および塩形成能のある一般式(I)で表される化合物

の薬理学的に許容される塩。

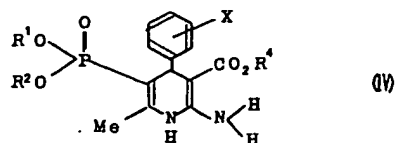
### (2) 一般式(II)



〔式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は上述の一般式(I)の説明と同意味である。〕で表される化合物と、一般式(II)

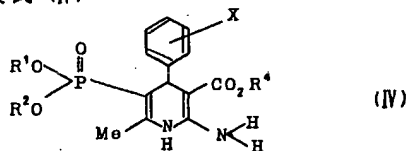


〔式中、R<sup>4</sup>は上述の一般式(I)の説明と同意味である。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(IV)



[ 式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、<sup>Me</sup>R<sup>4</sup>は上述の説明と同意味である。]で表される化合物の製造法。

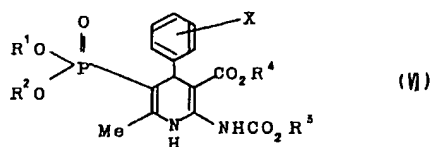
(3)一般式 (IV)



[ 式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、<sup>Me</sup>R<sup>4</sup>は上述の説明と同意味である。]で表される化合物と、一般式 (V)



[ 式中、Yは塩素原子または臭素原子を意味し、R<sup>5</sup>は上述の一般式 (I) の説明と同意味である。]で表される化合物を、脱炭酸剤の存在下、反応させることを特徴とする一般式 (VI)



[ 式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、<sup>Me</sup>R<sup>5</sup>は上述の説明と同意味である。]で表される化合物の製造法。

らは本発明の構成を予測させるものではない。即ち、エー アイ ラズモフ (A. I. Razumov) らは、ジヒドロビリジーン-4-アルキル-5-ホスホネート誘導体を合成し [ズルナル オープシチエイ キミー (Zh. Obshch. Khim.) 47, 1190~1191 (1977) および ibid. 51, 547~552 (1981)], また、フォン ケイ イスライブ (Von K. Issleib) らは、ジヒドロビリジーン-4-アリル-5-ホスホネート誘導体 [さらに具体的には、ジエチル 2,6-ジメチル-4-フェニル-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジーン-5-ホスホネートおよびジエチル 2,6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジーン-5-ホスホネートの2種類のもの、1,2-ジヒドロビリジーン-4-アリル-5-ホスホネートである。]を合成 [ジャーナル ヒュール プラクティシエ ヒュエミー (J. Prakt. Chem.) 318巻, 207

(4)特許請求の範囲第(1)項記載の化合物を含有することを特徴とする降圧剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新しいタイプのカルシウム拮抗作用による降圧作用を有する1,4-ジヒドロビリジーン-2-アミノ-5-ホスホン酸ジエステルその製造法およびその降圧剤に関する。

(従来の技術)

1,4-ジヒドロビリジーン類は、カルシウム拮抗作用により平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、冠疾患、脳疾患、高血圧症および不整脈の治療に使用できることが知られている (A. Fleckenstein, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17, 149~166 (1977) 参照)。しかし、既存薬または開発中の1,4-ジヒドロビリジーン類は、3,5位がカルボン酸エステル基によって置換されたものが大部分である。

ジヒドロビリジーン-5-ホスホネート誘導体については、数件の文献に記載があるが、それ

文献にも薬理活性を予測させる記載はない。また、日本特許公開公報：特開昭58-26872号には、1,4-ジヒドロビリジーン-5-ホスホネート誘導体の強心的作用の記載があるが、この特許出願の明細書には、1,4-ジヒドロビリジーン-5-ホスホネート誘導体を具体的に合成した実施例の記載または具体的に試験した生理活性試験例の記載がない。

(発明が解決しようとする問題点)

ニフェジピンなどに代表される1,4-ジヒドロビリジーン3,5-ジカルボン酸アルキルエステル類は極めて水に溶け難く経口投与した際、消化管からの吸収が悪い (例えば、特開昭59-88420号を参照) という欠点があった。

(問題点を解決するための手段、作用)

本発明者らは、水溶性の1,4-ジヒドロビリジーン-5-ホスホネート誘導体を鋭意探索した結果、下記的一般式 (IV) によって表わされるジヒドロビリジーン環の2位にアミノ基を導入した化合物が水溶性の高い化合物であることを見

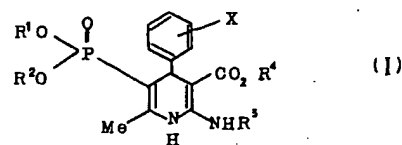
出した。2 位に導入されたアミノ基は塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸や糖酸、乳酸、修酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸などと塩を形成することができる。この塩形成により更に水に溶け易いジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体を得られることになった。

また、この一般式 (I) で示される 2-アミノ-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体のアミノ基は、種々のアシル化剤によって容易にアシル化される。例えばカルボン酸ハライドによって代表されるカルボン酸クロライド、カルボン酸ブロマイド、炭酸エステルクロライド等；スルホン酸ハライドによって代表されるメタンスルホン酸クロライド、トリフルオロメタンスルホン酸クロライド、ベンゼンスルホン酸クロライド、p-トルエンスルホン酸クロライド等によって、好ましくは脱酸剤の存在下、アシル化され、この 2-アミノ-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体の物理化学的性質特に油溶性および水溶性のバラン

スに変化し、薬効を物理化学的に好ましく調節し得る。

以下、本発明化合物の範囲、合成法、薬効等に就いて順を追って説明する。

本発明は、一般式 (I)



「式中、X は、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子を意味し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は、お互いに同一または相異なり、それぞれ、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基またはシアノエチル基を意味し；R<sup>3</sup> は水素原子または CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> は炭素数 1 ないし 6 の直鎖のまたは分枝した低級アルキル基を意味し；R<sup>4</sup> は低級アルキル基を意味する。』で表される化合物および塩形成能のある一般式 (I) で表される化合物の薬理学的に許容される塩に関する。

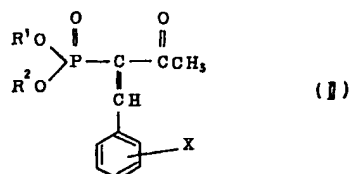
なお、一般式 (I) で表わされる化合物には、光学異性体やジアステレオマーが存在する場合があるが、本発明は、これら異性体およびその塩基性窒素を有する場合の医薬的に許容されうる塩も包含する。

上記の薬理学的に許容される塩は、下記の酸の塩によって例示される。

即ち、塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素等のハロゲン化水素；硫酸、ベンゼンスルホン酸または p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等である。

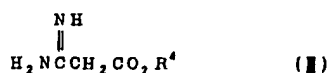
また、本発明は、下記一般式 (IV) によって示される化合物の製造法に関する。即ち、

一般式 (II)

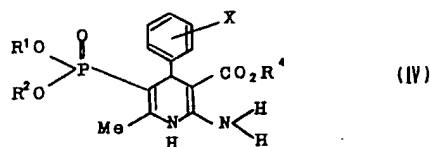


〔式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は上述の一般式 (I) の説明と

同意味である。〕で表される化合物と、一般式 (III)



〔式中、R<sup>4</sup> は上述の一般式 (I) の説明と同意味である。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (IV)



〔式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> は上述の説明と同意味である。〕で表される化合物の製造法に関する。

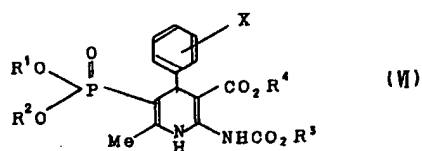
一般式 (II) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物との反応は不活性溶媒中反応させるのが好ましい。

出発原料の、一般式 (II) で表わされる α-アセチルステリル誘導体は新規物質であるが、既知の方法 (例えば、A. N. Pudovik ら、Zh. Obshch. Khim., 37, 510~511 (1967))

を参照) によって対応するアセトニルホスホネートとベンズアルデヒド誘導体を縮合して得ることができる。また、一般式(II)で表わされるアセトアミジン誘導体は既知の方法(例えば、B. M. McElvain ら J. Am. Chem. Soc., 73, 2764 (1951) を参照)で製造することができる。

一般式(II)で示される化合物は、硫酸塩、塩酸塩、炭酸塩、酢酸塩のような塩の形で用いてもよく、その場合は反応系に適当な塩基を加えて中和して使用することができる。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THFなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMSOやスルホランなどのスルホキッド系溶媒などを利用することが可能である。



[式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は上述の説明と同意味である。]で表される化合物の製造法に関する発明である。

この反応は、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたはエチルメチルピリジンのような脱酸剤の存在下、ベンゼン、トルエン、エーテルまたはピリジンなどの不活性溶媒中、0℃から200℃の範囲好ましくは50～120℃の範囲で行われる。

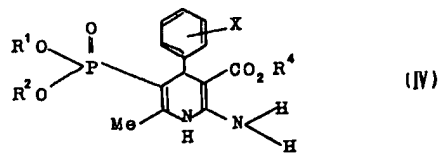
また、一般式(I)で示される化合物およびその医薬的に許容し得る塩は、後述の試験例に示されるようにカルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、哺乳動物の冠疾患、脳疾患、高血圧症の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する

反応は、室温～200℃の間、好ましくは、50～120℃の間で、反応を十分に進行させる時間、例えば30分～100時間、好ましくは5時間～20時間加温することによって行なわれる。

また、本発明は下記的一般式(VI)によって表わされる化合物の製造法に関する。即ち、

(8)一般式(IV)



[式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>は上述の説明と同意味である。]で表される化合物と、一般式(V)



[式中、Yは塩素原子または臭素原子を意味し、R<sup>5</sup>は上述の一般式(I)の説明と同意味である。]で表される化合物を、好ましくは脱酸剤の存在下、反応させることを特徴とする一般式(VI)

場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能の希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含

ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.0001~1.0mg、好ましくは0.0005~1.0mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当り活性成分0.001~1.00mgである。また、<sup>坐</sup>腔、直腸等内に<sup>坐</sup>薬の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.001~2.00mg、好ましくは0.005~1.00mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1~1.0%好ましくは0.1~2.0%である。これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日当り2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

(<sup>字を以て</sup>)

以下に本発明を実施例、試験例、製剤例によ

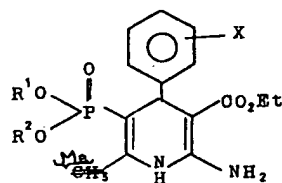
りさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。なお、下記の構造式中、Meはメチル基を、Etはエチル基を意味する。

実施例1  
O-ヘキシル-O'-シアノエチル 2-アミノ-6-メチル-4-(オトリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-エトキシカルボニル-5-ホスホネートの合成

O-ヘキシル-O'-シアノエチル α-アセチル-オトリフルオロメチルスチリルホスホネート1.29g、カルボエトキシアセトアミジンの塩酸塩( $\text{EtOOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)\cdot\text{HCl}$ )0.50g、ナトリウムエトキシド0.20gをエタノール20mlに溶解して1時間還流した。反応後減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、10%エタノール-酢酸エチルで溶離した。目的物を含むフラクションを集め溶媒を減圧下留去して表題化合物を得た。

同様な方法で実施例2~7の化合物を得た。物性を表1に、<sup>△</sup>スペクトルデータを表2に記載した。

表1. 実施例1~7の化合物と物性



実施例番号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率(%)	物 性
1	O-CF <sub>3</sub>	Hex	NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	22	黄色油状物
2	m-Cl	"	"	40	"
3	o-Cl	"	"	41	"
4	m-NO <sub>2</sub>	"	"	34	"
5	m-NO <sub>2</sub>	Et	Et	49	黄色結晶*
6	O-CF <sub>3</sub>	"	"	45	黄色半固体
7	o-Cl	"	"	46	淡黄色油状物

\* mp 205~207℃ (エタノールから再結)

表2. 実施例1~7のスペクトルデータ

実施例1

MR, m/e (強度比) 181(31) 324(100)

525(52) 398(16) 470  
(15) 543(5, M<sup>+</sup>)

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02(1H, broad), 7.64~6.97(4H, m), 6.48(2H, broad), 5.63(1H, d, J=10Hz), 4.24~3.42(6H, m), 2.70~2.34(2H, m), 2.10(3H, broad), 1.95~0.46(14H, m)

実施例2

MR, m/e (強度比) 290(35) 291(22) 398(100)  
399(20) 509(5, M<sup>+</sup>)

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00(1H, broad), 7.44~7.01(4H, m), 6.50(2H, broad), 6.62(1H, d, J=11Hz), 4.35~3.40(6H, m), 2.85~2.45(2H, m), 2.22(3H, broad), 1.78~0.64(14, m)

実施例3

MR, m/e (強度比) 181(25) 255(100) 291(31)  
398(76) 508(8, M<sup>+</sup>)

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88(1H, broad) 7.58~7.00(4H, m), 6.53(2H, broad) 5.11(1H, d, J

=10Hz), 4.34~3.65 (6H, m), 2.73~  
2.35 (2H, m), 2.27 (3H, broad), 1.87  
~0.74 (14H, m)

## 実施例 4

MS, m/e (強度比) 99 (20) 301 (27) 398 (100)

399 (18) 520 (4, M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00~7.18 (5H, m), 6.39 (2H,  
broad), 4.71 (1H, d, J=11Hz), 4.28  
~3.50 (6H, m), 2.76~2.37 (2H, m), 2.23  
(3H, broad), 1.66~0.66 (14H, m)

## 実施例 5

MS, m/e (強度比) 302 (28) 317 (100) 422 (20)

439 (15, M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54 (1H, broad), 8.42~7.40 (4H,  
m), 6.82 (2H, broad), 4.96 (1H, d, J  
=11Hz), 4.54~3.72 (6H, m), 2.45 (3H,  
broad), 1.79~1.15 (9H, m)

## 実施例 6

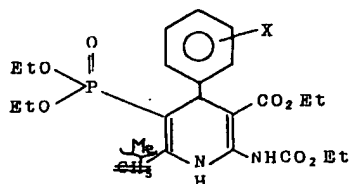
MS, m/e (強度比) 317 (70) 324 (82) 325 (100)

389 (73) 462 (21, M<sup>+</sup>)

ジン 0.1 g をベンゼン 20 ml に溶解して還流し  
た。これにクロル炭酸エチル 0.15 g を溶かし  
たベンゼン溶液 5 ml を 5 分間かけて滴下したあ  
と、2 時間還流を続けた。減圧下溶媒を留去し  
残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢  
酸エチルで溶離した。目的物を含むフラクショ  
ンを集めて溶媒を減圧下留去して表題化合物を  
得た。

同様な方法で実施例 9、10 の化合物を得た。  
得られた化合物の物性を表 3 に、スペクトルデ  
ータを表 4 に記載した。

表 3. 実施例 8 ~ 10 の化合物と物性



実施例番号	X	収 率	物 性
8	m-NO <sub>2</sub>	95%	黄色油状物
9	o-CP <sub>3</sub>	66%	黄色油状物
10	o-Cl	85%	黄色半固体

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.38 (1H, broad), 7.85~7.16 (4H, m),  
6.75 (2H, broad), 5.37 (1H, d, J=11Hz),  
4.51~3.18 (6H, m), 2.36 (3H, broad),  
1.68~0.85 (9H, m)

## 実施例 7

MS, m/e (強度比) 255 (25) 301 (25) 317 (100)

355 (31) 391 (38) 428 (13, M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54 (1H, broad), 7.70~7.04 (4H, m),  
6.77 (2H, broad), 5.71 (1H, d, J=10Hz),  
4.93~3.40 (6H, m), 2.32 (3H, broad),  
1.63~0.92 (9H, m)

## 実施例 8

O, O'-ジエチル 2-エトキシカルボニル  
アミノ-6-メチル-4-(m-ニトロフェニ  
ル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-エトキシ  
カルボニル-5-ホスホネートの合成

O, O'-ジエチル 2-アミノ-6-メチル  
-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ  
ピリジン-3-エトキシカルボニル-5-ホス  
ホネート (実施例 5 の化合物) 0.61 g, ピリ

表 4. 実施例 8 ~ 10 のスペクトルデータ

## 実施例 8

MS, m/e (強度比) 389 (100) 390 (21) 494 (14)

511 (3, M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30~7.25 (4H, m), 4.84 (1H, d, J=12  
Hz), 4.52~3.57 (8H, m), 2.34 (3H, d, J  
=4Hz), 1.55~0.91 (12H, m)

## 実施例 9

MS, m/e (強度比) 389 (100) 390 (24) 461 (8)

534 (2, M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80~7.04 (4H, m), 5.40 (1H, d, J=12  
Hz), 4.46~3.08 (8H, m), 2.45 (3H, d, J  
=4Hz), 1.57~0.61 (12H, m)

## 実施例 10

MS, m/e (強度比) 389 (100) 390 (18) 417 (14)

500 (2, M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54~6.61 (4H, m), 5.14 (1H, d, J=11  
Hz), 4.47~3.22 (8H, m), 2.32 (3H, d, J  
=4Hz), 1.59~0.75 (12H, m)

< 試験例 > 2-アミノ-1,4-ジヒドロピリジン-

が5-ホスホネート誘導体の薬理作用。

### (1) カルシウム拮抗作用

モルモット摘出盲腸紐を栄養液中に1gの張力をかけてつるし、安定するのを待つ。栄養液をカルシウムフリー高カリウム溶液に置換し、10～20分後塩化カルシウム10mMを加えて収縮させ、張力が安定してから被検薬を累積的に投与し、50%施緩させるのに必要な被検薬の濃度 $ID_{50}(M)$ を求めその逆対数値( $pID_{50}$ )を算出した。その結果を表5にまとめて示した。

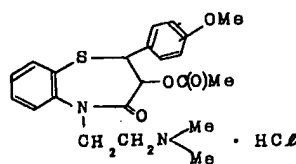
### (2) 降圧作用

自然発生高血圧ラット(SHR)をウレタン(600mg/kg)- $\alpha$ -クロラロース(60mg/kg)を腹腔内投与(i.p.)して麻酔する。ラットを背位に固定し、気管カニキュレを挿入する。被検薬を3% tween 80-生理食塩水に溶解して大腿静脈から静注した。血圧の変化を総頸動脈に挿入したカニキュレから観血的に測定し、30%血圧を降下させるのに必要

な薬量 $ED_{50}$ (mg/kg)を求めた。その結果を表5にまとめて示した。

表5. 2-アミノ-1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホネートのカルシウム拮抗作用と降圧作用

被 検 薬	$pID_{50}$	$ED_{50}$
ジルチアゼム(Diltiazem)	6.56	0.51
実施例1の化合物の塩酸塩	6.34	0.56
実施例2の化合物の塩酸塩	6.40	0.85
実施例3の化合物の塩酸塩	7.19	0.73
実施例4の化合物の塩酸塩	6.76	0.81



### 製剤例1：錠剤

成分(1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5.0(g)
乳 糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

### 製剤例2：カプセル剤

成分(1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5(g)
コーンスターチ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5
	300

上記成分量を計り、V型混合機に入れ、均一

に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

### 製剤例3：シロップ剤

成分(2%液)

実施例1の化合物の塩酸塩	2.0(g)
白 糖	30.0
グリセリン	5.0
香 味 剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03

蒸 留 水 全量100.0gにする量

白糖、および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

## 製剤例4：散剤

実施例1の化合物の塩酸塩	10(g)
乳糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
<hr/>	
	100.0

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社